

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 3520184 A1

⑯ Int. Cl. 4:  
**A61K 9/10**  
A 61 K 31/44  
A 61 K 31/415  
A 61 K 31/42  
A 61 K 9/22

⑯ Aktenzeichen: P 35 20 184.3  
⑯ Anmeldetag: 5. 6. 85  
⑯ Offenlegungstag: 19. 12. 85

(X)

Beförderer/eigentum

⑯ Innere Priorität: ⑯ ⑯ ⑯  
14.06.84 DE 34 22 083.6 22.11.84 DE 34 42 566.7

⑯ Anmelder:  
Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach, DE

⑯ Erfinder:  
Czarnecki, Wolfgang, Allschwil, CH; Gfeller, Jean Claude, Dr.; Bier, Hans Peter, Dr., Basel, CH

⑯ Neue galenische Retardform

Feste Dispersion eines pharmakologischen Wirkstoffes in einer wasserlöslichen kristallinen Matrix als Träger, welcher Wirkstoff  
a. in Wasser bei 37° eine Löslichkeit von höchstens 0,01% aufweist,  
b. in der Matrix zu mehr als 5% enthalten ist und  
c. in der Matrix zu mehr als 5 Gew.-% in zusammenhängender kristalliner Form vorliegt.  
Die Wirkstoffsekundärstruktur, welche entsteht, wenn die feste Dispersion mit Wasser extrahiert wird.  
Aus der pharmazeutischen Zusammensetzung, welche die feste Dispersion oder die Wirkstoffsekundärstruktur enthält, wird nach oraler Einnahme der Wirkstoff in kontrollierter Weise freigesetzt.

DE 3520184 A1

DE 3520184 A1

SANDOZ-PATENT-GMBH

7850 Lörrach

Patentansprüche:

1. Feste Dispersion eines pharmakologischen Wirkstoffes in einer wasserlöslichen kristallinen Matrix als Träger, gekennzeichnet durch einen Wirkstoff, welcher

- a. in Wasser bei 37°C eine Löslichkeit von höchstens 0,01% aufweist,
- a. in der Matrix zu mehr als 5 Gew.-% enthalten ist und
- c. in der Matrix zu mehr als 5 Gew.-% in zusammenhängender kristalliner Form vorliegt.

2. Feste Dispersion gemäss Anspruch 1, mit einem Wirkstoff gemäss Anspruch 1 aus der Reihe der Dihydropyridine.

3. Feste Dispersion gemäss Anspruch 2, mit einem Wirkstoff aus der Reihe der 1,4-Dihydro-3,5-dicarbonsäurediester-2,6-dimethyl-pyridine.

4. Feste Dispersion gemäss Anspruch 1, mit einem Wirkstoff der einen gegebenenfalls substituierten 4-Phenyl- oder derivierten 4-Phenyl-Rest aufweist.

Original - ~~reduced~~

5. Feste Dispersion gemäss Anspruch 4, mit einem Wirkstoff, dessen derivierter 4-Phenyl-Rest ein 2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl-Rest ist.
6. Feste Dispersion gemäss Anspruch 5, mit 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-ethoxy-carbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridincarbonsäure-ethylester als Wirkstoff.
7. Feste Dispersion gemäss Anspruch 5, mit 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxy-carbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridincarbonsäure-isopropyl-ester als Wirkstoff.
8. Feste Dispersion gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7 in einem Polyalkylenglykol als Matrix.
9. Feste Dispersion mit einem 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridin-carbonsäure-ethylester als Wirkstoff in einem Polyalkylenglykol als Matrix.
10. Feste Dispersion mit einem 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridin-carbonsäure-isopropylester als Wirkstoff in einem Polyalkylenglykol als Matrix.
11. Feste Dispersion gemäss einem der Ansprüche 1 bis 10 in einem Poly (C<sub>2-3</sub>)alkylenglykol als Matrix.

12. Feste Dispersion gemäss Anspruch 11 in Polyethyenglykol.

13. Feste Dispersion gemäss Anspruch 12 in Polyethyenglykol mit M.G. zwischen 1000 und 20.000.

14. Feste Dispersion gemäss einem der Ansprüche 1 bis 13 mit mehr als 5 Gew.-% kristallinen Wirkstoffteilchen in einer Kristallgrösse bis maximal 5 Mikrometer.

15. Feste Dispersion gemäss Anspruch 14 mit zusätzlich eingeschlossenen Wirkstoffteilchen bis 100 Mikrometer Durchmesser.

16. Feste Dispersion gemäss einem der Ansprüche 1 bis 15 in einer Konzentration von 5 bis 80 Gewichts-% Wirkstoff.

17. Feste Dispersion gemäss einem der Ansprüche 1 bis 16 in Granulatform.

18. Festes Dispersionsgranulat gemäss Anspruch 17 bis 2000 Mikrometer Durchmesser.

19. Wirkstoffsekundärstruktur, erhältlich aus der festen Dispersion gemäss einem der Ansprüche 1 bis 18, durch selektive Entfernung des Matrixmaterials.

Original

20. Wirkstoffsekundärstruktur, erhältlich aus der festen Dispersion gemäss einem der Ansprüche 1 bis 18 durch Extraktion mit wässrigem Medium.

21. Wirkstoffsekundärstruktur gemäss Anspruch 19 oder 20, unregelmässig mit spaltenförmigen Kanälen durchzogen und mit feinen Poren unter 5 Mikrometer versehen.

22. Wirkstoffsekundärstruktur gekennzeichnet durch eine spezifische Oberfläche von 1 bis 15  $\text{m}^2/\text{g}$ , gemessen nach der BET-Methode und durch ein Porenvolumen von 20 bis 95%, gemessen nach der Methode der Quecksilberporosometrie.

23. Pharmazeutische Zusammensetzung aus einem Produkt gemäss einem der Ansprüche 1 bis 22

24. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 18 in Form von Tabletten als Dosierungseinheiten.

25. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 22 in Form von Kapseln als Dosierungseinheiten.

ORIGINAL INSPECTED

26. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 23 bis 25, magensaftresistent überzogen.

27. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 23 bis 25, die neben der festen Dispersion einen Fettsäureglyzerinester enthält.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 23 bis 27 zur einmal täglichen oralen Verabreichung, pro Dosierungseinheit bis 250 mg des Wirkstoffes enthaltend.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung zur einmal täglichen oralen Darreichung, eine therapeutisch effektive Menge von 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-ethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridin-carbonsäureethylester als Wirkstoff enthaltend.

30. Pharmazeutische Zusammensetzung zur einmal täglichen oralen Darreichung, eine therapeutisch effektive Menge von 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridin-carbonsäureisopropylester als Wirkstoff enthaltend.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 29, für Blutspiegel von 2 bis 8 ng Wirkstoff/ml während mindestens 22 Stunden, wenn sie 50 mg 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-ethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridin-carbonsäureethylester als Wirkstoff enthält.

32. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 30, für Blutspiegel von 1 bis 2,5 ng Wirkstoff/ml während mindestens 22 Stunden, wenn sie 10 mg 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridin-carbonsäureisopropylester als Wirkstoff enthält.

33. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 23 bis 32 zur human-medizinischen Behandlung.

34. Methode zur kontrollierten Freisetzung des Wirkstoffes aus einer pharmazeutischen Zusammensetzung durch Darreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 23 bis 32.

35. Verfahren zur Herstellung der festen Dispersion eines Arzneimittelwirkstoffes in einer kristallinen Matrix als Träger, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Wirkstoff, der in wässrigem Medium bei 37°C eine Löslichkeit von höchstens 0,01% aufweist, zu mehr als 5 Gew.-% in die in flüssige Form gebrachte Matrix löst und danach das erhaltene Gemisch in feste Form überführt und den Wirkstoff auskristallisieren lässt.

36. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass das Produkt des Verfahrens gemäss Anspruch 35 in Granulatform übergeführt und gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren Hilfsstoffen in Form von Tabletten oder von Kapseln als Dosierungseinheiten weiterverarbeitet wird.

37. Verfahren zur Herstellung einer Werkstoffsekundärstruktur, dadurch gekennzeichnet, dass man das Produkt des Verfahrens gemäss Anspruch 35 in Granulatform überführt und das Matrixmaterial selektiv entfernt.

38. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass man das Produkt des Verfahrens gemäss Anspruch 37 gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren Hilfsstoffen in Form von Kapseln als Dosierungseinheiten weiterverarbeitet.

NEUE GALENISCHE RETARDFORM

Die Erfindung betrifft Formen von Arzneimittelwirkstoffen mit kontrollierter Freigabe des Wirkstoffes, besonders solche in Form von festen Dispersionen mit verzögerter Freigabe des Wirkstoffes in wässrigen Medien.

Durch Ueberführen eines Wirkstoffes in feste Dispersion- oder Lösungsform hat man bisher nur dessen beschleunigte Freigabe erreichen können:

Feste Dispersionen von Arzneimitteln sind bekannt, z.B. aus der DOS 2549740, in der feste Dispersionen von Griseofulvin in Polyethylenglykol beschrieben werden. Die geringe Lösungsgeschwindigkeit und dadurch (siehe Seite 11, Zeilen 4-5) geringe Bioverfügbarkeit von Griseofulvin werden durch Herstellen einer festen Dispersion des Griseofulvins in Polyethylenglykol stark verbessert.

Dass zum festen Dispersiongranulat ein Sprengmittel zugefügt werden muss, liegt daran, dass in der gewählten speziellen Arzneiform, eine Tablette, die stark verbesserte Lösungsgeschwindigkeit des Griseofulvins wieder zurückgegangen ist. Der bei der Tablettenherstellung angewandte Druck infolge der starken kohäsiven Kräfte des Polyethylenglykols führt zu einer merklichen Kohäsion der Granulatteilchen untereinander. Das Sprengmittel, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, wird zugegeben, um in wässrigem Medium aus der Granulattablette wieder das ursprüngliche Granulat mit dem schneller löslichen Griseofulvin gewinnen zu können.

Das wasserlösliche Polyethylenglykol, wenn in ein wässriges Medium gebracht, wird aus dem Granulat durch Diffusion extra-

hiert, wodurch das nun sehr fein verteilte Griseofulvin, das immerhin noch eine Wasserlöslichkeit über 0,01% aufweist und sich dadurch von den erfindungsgemäss verwendeten Wirkstoffen unterscheidet, rasch gelöst werden kann.

Gemäss der deutschen Auslegeschrift Nr 2546577 wird eine Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit und der Resorptionsfähigkeit von Salzen von schlecht wasserlöslichen Ergotaminverbindungen, besonders von Dihydroergotamin-methansulphonat, von Dihydroergocristin-methansulphonat, von Dihydroergocryptin-methansulphonat und von Dihydroergocornin-methansulphonat festgestellt, wenn man von deren festen Lösungen in Polyalkylenglykolen und besonders in Polyvinylpyrrolidon mit Molgewicht über 10.000 ausgeht. Die genannten Arzneimittelwirkstoffe haben in ihrer Methansulphonatsalzform alle eine Wasserlöslichkeit, welche über 0.01% liegt.

Gemäss der europäischen Anmeldung Nr. 78430 wird eine Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit unter Beibehaltung einer guten Resorptionsfähigkeit von Dihydropyridinen, besonders von Nifedipin und von Nimodipin festgestellt, wenn man diese Wirkstoffe mit Polyvinylpyrrolidon, z.B. eines Molgewichtes von 25.000, in einer geringen Menge eines flüssigen organischen Lösungsmittels löst, so, dass sich die beiden festen Bestandteile gerade noch lösen lassen, wonach diese Lösung mit festen Trägerstoffen mit grosser Absorptionsfähigkeit vermischt und granuliert wird, wodurch das organische Lösungsmittel aus dem Gemisch verdampft, wonach es zu einer festen pharmazeutischen Zusammensetzung weiterverarbeitet wird. Das Arzneimittel ist im Polyvinylpyrrolidon nicht in kristallinem Zustand, sondern in gelöstem Zustand vorhanden unterscheidet sich dadurch vom erfindungsgemässen kristallisierten Zustand und zeigt in Kontakt mit wässrigen Medien dadurch eine erhöhte Lösungsgeschwindigkeit.

Gemäss dem Kanadischen Patent Nr. 987588 wird eine Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit und Vergrösserung der Bioverfügbarkeit von schlecht wasserlöslichen Arzneimittelwirkstoffen festgestellt, wenn man dabei sowohl von deren festen Dispersionen in Polyethylenglykolen, als auch von festen Dispersionen in anderen wasserlöslichen Matrixmaterialien, wie Pentaerythrit, Pentaerythrit-tetraacetat oder Zitronensäure ausgeht. Die dabei verwendeten Arzneimittelwirkstoffe Digitoxin, 17-Methyltestosteron, Prednisolonacetat und Hydrocortisonacetat sind jedoch alle für höchstens 5% im Matrixmaterial enthalten, wodurch deren Dispersionen sich von den erfindungsgemäss verwendeten Dispersionen unterscheiden. Der verwendete Arzneimittelwirkstoff Griseofulvin hat, wie bereits oben erwähnt, eine Wasserlöslichkeit von mehr als 0,01% und unterscheidet sich dadurch von den erfindungsgemäss verwendeten Wirkstoffen.

Neu ist nun die Entdeckung, dass wenn man von festen Dispersionen von praktisch wasserunlöslichen Arzneimittelwirkstoffen in solchen Matrixmaterialien ausgeht, nicht eine Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit in wässrigen Medien, sondern im Gegensatz eine Verlangsamung festgestellt werden kann, ohne dass dabei die Bioverfügbarkeit darunter leidet.

Neu ist auch die Entdeckung, dass die Verlangsamung der Lösungsgeschwindigkeit einer zusammenhängenden kristallinen Wirkstoffform (als Wirkstoffsekundärstruktur angedeutet) in der festen Dispersion zugeschrieben werden kann, welche Form beibehalten wird, wenn aus der festen Dispersion das wasserlösliche Matrixmaterial durch Kontakt mit wässrigen Medien, z.B. Wasser, entfernt wird. Damit diese Wirkstoffsekundärstruktur überhaupt gebildet werden kann, soll der Wirkstoff in der festen Dispersion in einer Konzentration über 5 % und zu mehr als 5%, in kristalliner Form, vorzugsweise unter 5 Mikrometer, vorhanden sein und soll seine Wasserlöslichkeit höchstens 0.01 %, vorzugsweise unter 0.005 Gew.-% betragen.

ORIGINAL INSPECTED

Gegenstand der Erfindung ist nun eine feste Dispersion eines pharmakologischen Wirkstoffes in einer wasserlöslichen kristallinen Matrix als Träger, gekennzeichnet durch einen Wirkstoff, welcher

- a. in wässrigem Medium bei 37°C eine Löslichkeit von höchstens 0,01%, besonders höchstens 0.005% aufweist.
- b. in der Matrix zu mehr als 5 Gew.-% enthalten ist und
- c. in der Matrix zu mehr als 5 Gew.-% in zusammenhängender kristalliner Form vorliegt.

Diese feste Dispersion führt zu einer Verlangsamung der Auflösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes in wässrigen Medien.

Eine Verlangsamung der Auflösungsgeschwindigkeit konnte bisher in folgenden Fällen erreicht werden:

Die deutsche Offenlegungsschrift Nr. 1617362 beschreibt das Suspenderieren von Wirkstoffen, namentlich von Theophyllin in geschmolzenen Wachsen, wobei als Wachs das Polyethylenglykol 12.000 verwendet wird, zur Herstellung von galenischen Wirkstoffformen mit verzögerter Auflösungsgeschwindigkeit in wässrigen Medien. Jedoch kann durch die grösse Löslichkeit des verwendeten Wirkstoffes, Theophyllin, welche mehr als 0.01% beträgt, keine befriedigende Verlangsamung der Auflösungsgeschwindigkeit in Polyethylenglykol erreicht werden und müssen dazu die üblichen bekannten Retardierungsmittel wie z.B. Bienenwachs oder Stearinsäure mitaufgenommen werden.

Die deutsche Offenlegungsschrift Nr. 3318649 beschreibt eine zweiphasige feste pharmazeutische Zusammensetzung, welche separat nebeneinander kristallines Nifedipin und eine feste Lösung von Nifedipin in einem Matrixmaterial, besonders in Polyvinylpyrrolidon enthält. In Kontakt mit wässrigen Medien wird aus der festen Lösung das Nifedipin mit vergrösserter Geschwindigkeit und aus den festen Nifedipinkristallen das Nifedipin mit verzögerter Geschwindigkeit gelöst.

Gemäss der vorliegenden Erfindung ist jedoch nur eine feste Dispersion des Wirkstoffes vorhanden, welche in Kontakt mit wässrigen Medien gebracht, den Wirkstoff mit verzögerter Geschwindigkeit freisetzt.

Prinzipiell ist für die erfindungsgemässe feste Dispersion jeder Arzneimittelwirkstoff geeignet, wenn nur gleichzeitig seine erwähnten Löslichkeits- und Kristallisierungsbedingungen erfüllt werden.

Von jedem Arzneimittelwirkstoff kann durch einfach ausführbare Versuche festgestellt werden, ob er die gestellten Bedingungen erfüllt.

Die praktisch wasserunlöslichen Wirkstoffe in der festen Dispersion gemäss der Erfindung sind z.B. solche aus der Reihe der Dihydropyridine, von denen die 1,4-Dihydro-3,5-dicarbonsäure-diester-2,6-dimethyl-pyridine die meist verwendeten sind, besonders solche mit einem gegebenenfalls substituierten 4-Phenyl- oder derivierten 4-Phenyl-Rest. Als derivierter 4-Phenylrest kann der 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl) -Rest genannt werden.

Beispiel eines Wirkstoffes mit einem gegebenenfalls substituierten 4-Phenylrest ist z.B. der bekannte 4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-3-pyridincarbonsäure-methylester (Nifedipin).

Beispiele von Wirkstoffen mit solch deriviertem 4-Phenylrest sind 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-ethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridincarbonsäureethylester (Verbindung A) und 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridincarbonsäureisopropylester (Verbindung B) und (-)-(S)-4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-1,2,6-trimethyl-3-pyridincarbonsäureisopropylester (Verbindung C).

Die Dihydropyridine sind in der Literatur ausgiebig beschrieben worden und haben besonders eine calciumantagonistische Wirkung. Sie werden hauptsächlich als Antihypertonika und als Mittel gegen Angina pectoris eingesetzt.

Die oben detailliert angedeuteten Dihydropyridine A und B sind bekannt, z.B. aus dem Europäischen Patent Nr. 150, bzw. aus dem Britischen Patent Nr. 2037766. Das Dihydropyridin C ist bekannt aus der britischen Patentanmeldung GB 2 122 192 A, besonders aus deren Beispiel 2 C.

Es wurde nun festgestellt, dass die Dihydropyridine, wie z.B. die Verbindungen A und B, praktisch wasserunlöslich sind und dadurch eine geringere Wasserlöslichkeit als z.B. Griseofulvin haben.

Ihre Verarbeitung zu einer festen Dispersionsform hatte nicht erwartungsgemäss eine verbesserte Lösungsgeschwindigkeit, sondern überraschend eine ausgezeichnete Verlangsamung der Auflösungsgeschwindigkeit zur Folge (siehe z.B. die Vergleichsversuche 1 bis 5), wodurch die Wirkstoffe vorteilhaft nur 1 mal pro Tag verabreicht werden müssen. Dabei ist dieser Retardierungseffekt bereits in der Granulatform, unabhängig von eventuellen pharmazeutischen Zusatzmitteln vorhanden, ohne dass dabei Erscheinungen im

Ausmass eines üblichen "drug burst" auftreten. Die Bioverfügbarkeit wird trotz des Retardierungseffektes nicht beeinträchtigt (siehe die Vergleichsversuche).

Gegenstand der Erfindung ist daher ebenfalls eine pharmazeutische Zusammensetzung zur einmal täglichen oralen Verabreichung, eine therapeutisch effektive Menge der Verbindungen A oder B als Wirkstoff enthaltend.

Als Matrixmaterialien kommen vorzugsweise nur pharmazeutisch zugelassene feste Verbindungen in Frage, die am besten aus der Liste der pharmazeutischen Hilfsstoffe gewählt werden.

Dadurch, dass sie wasserlöslich sein müssen, werden sie meistens polare Eigenschaften aufweisen. Viele dieser Hilfsstoffe werden daher polare Gruppen, z.B. Oxygruppen, besonders Hydroxylgruppen enthalten.

Die bevorzugte Ausführungsform der pharmazeutischen Zusammensetzung enthält eine feste Dispersion von pharmakologischem Wirkstoff in einem Polyalkylen glykol, besonders in einem Poly( $C_{2-3}$ ) alkylenglykol, wie eine solche in einem Polyethylenglykol als unbedenklichen pharmazeutischen Hilfsstoff. Das Polyethylenglykol hat vorzugsweise ein Molgewicht zwischen 1000 und 20.000, besonders zwischen 4000 und 20.000 und speziell zwischen 4000 und 8000, wie z.B. 6000.

Die feste Dispersion kann erhalten werden, indem man den Wirkstoff in in flüssige Form gebrachtem Dispersionsmittel zu mehr als 5% löst und danach das erhaltene Gemisch in feste Form überführt.

Das in flüssige Form bringen des Dispersionsmittels kann dabei einfach durch Schmelzen oder durch Hinzufügen eines flüssigen organischen Lösungsmittels geschehen.

Das in feste Form bringen des flüssigen wirkstoffhaltigen Dispersionsmittels kann nachher einfach durch Abkühlen bzw. durch Verdampfen des flüssigen organischen Lösungsmittels geschehen.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Verfahren zur Herstellung einer festen Dispersion eines Arzneimittelwirkstoffes in

einer kristallinen Matrix als Träger, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Wirkstoff der in wässrigem Medium bei 37° C eine Löslichkeit von höchstens 0,01% vorzugsweise unter 0,005% aufweist, für mehr als 5 Gew.-% in flüssige Form gebrachter Matrix löst und danach das erhaltene Gemisch in feste Form überführt und den Wirkstoff auskristallisieren lässt.

Die feste Dispersion kann danach auf eine übliche Partikelgrösse reduziert werden, sodass ein für weitere Bearbeitung brauchbares Granulat entsteht.

Mindestens 5 Gew.-% der in der festen Dispersion vorhandenen Wirkstoffteilchen sind so klein, dass man sie bei den üblichen optischen Messungen nicht quantitativ erfassen kann, da sie, für Messzwecke in wässrige Suspension gebracht, der unter dem Mikroskop beobachtbaren Brownschen Molekularbewegung unterliegen. Folglich wird deswegen von diesen Teilchen der Durchmesser 5 Mikrometer im allgemeinen nicht überschreiten.

Laserlichtstreuungsversuche mit der wässrigen Suspension ergaben eine Wirkstoffteilchengrösse von sogar weniger als 0,5 Mikrometer.

Dass eine feste Dispersion vorliegt, ergibt sich aus dem Vergleich der Guinier-de Wolff Röntgenspektren mit denen einer rein mechanischen Mischung, zu der kein Unterschied besteht. Guinier-de Wolff Spektren bestätigen, dass sowohl der Wirkstoff als auch das Matrixmaterial in der festen Dispersion in kristalliner Form vorliegen.

Die Konzentration des Wirkstoffes in der Matrix ist vorzugsweise 5 bis 80, speziell 20 bis 50, vorzugsweise 20 bis 40 Gewichts-% und ist mitbestimmend für den erfindungsgemäßen kontrollierten Freigabeeffekt. (Grössere Konzentration verursacht stärkere Verzögerung der Auflösung; s. die Kurven 14-18 in Fig.5. Aufgelöste Menge in Gew.-% vs. Zeit T in Stunden; Bei steigenden Konzentrationen von 10 bis 50 Gewichts-% der Verbindung A verringert sich die Auflösungsgeschwindigkeit. Die Kurven 14-18 in Fig. 5 beziehen sich auf feste Dispersionsgranulate der gleichen Subfraktion, welche 10,20,30,40 bzw. 50 Gew-% der Verbindung A enthalten).

Für eine vernünftig verabreichbare Dispersionsmenge wird im Hinblick auf die erforderliche Dosis des Wirkstoffes, welche für Verbindung A bis 250, vorzugsweise bis 200, speziell bis 100 und für Verbindung B bis 50, vorzugsweise bis 30, speziell 25 bis 10 mg pro Tag ist, dessen Konzentration in der festen Dispersion 10 bis 80 und durchschnittlich bis 50%, wie 40% für Verbindung A und 20 Gew.-% für Verbindung B betragen.

In Bezug auf die chemische Stabilität des Wirkstoffes darf die Temperatur des Matrixmaterials wie des Polyalkylenglykols beim Lösen des Wirkstoffes nicht beliebig hoch sein. Wenn man trotzdem mehr Wirkstoff in das Polyalkylenglykol einbringt, als es die Löslichkeit des Wirkstoffes bei der maximal zulässigen Temperatur

erlaubt, bleibt dieser Anteil als Suspension vorhanden und löst sich nicht.

Dieser ungelöste Anteil soll vorzugsweise eine Teilchengröße von maximal 100 Mikrometer aufweisen. Beim Abkühlen der Suspension können dann diese Teilchen in unveränderter Größe in der Dispersion vorgefunden werden, neben dem Teil, deren Wirkstoffkristalle eine Größe bis 5 Mikrometer haben.

Bei der bereits oben kurz angekündigten Granulatherstellung wird die feste Dispersion vorzugsweise auf einen Durchmesser unter 2000 Mikrometer reduziert und vorzugsweise über 50 Mikrometer gehalten und speziell auf eine Teilchengröße zwischen 90 und 1000, besonders zwischen 125 und 500 Mikrometer gebracht. Diese Granulatteilchengröße ist mitbestimmend für den erfindungsgemäßen Retardiereffekt. (Größere Teilchen verursachen stärkere Verzögerung der Auflösung, s. die Kurven 19 bis 22; Aufgelöste Menge in Gew.-% vs. Zeit T; Bei steigender Teilchengröße verringert sich die Auflösungsgeschwindigkeit. Die Kurven 19 bis 22 beziehen sich auf Siebfraktionen von 90 bis 180, von 180 bis 355, von 355 bis 500 bzw. von 500 bis 710 Mikrometer des Dispersionsgranulates aus einer 40%igen Dispersion der Verbindung A in Polyethylen-glykol 6000.

Zusammenfassend kann somit erwähnt werden, dass sowohl durch Veränderung der Konzentration des Wirkstoffes in der festen Dispersion als auch durch Wahl der Größe der festen Dispersionsgranulatteilchen die Wirkstofffreigabe gesteuert werden kann.

Ueberraschend hat sich gezeigt, dass wenn die Dispersionsgranalteilchen z.B. die des Beispiels 1, in Wasser gebracht werden, - der Matrixanteil sich rasch und quantitativ daraus löst und dass diejenigen Wirkstoffteilchen, welche im Granulat eine Kristallgrösse bis 5 Mikrometer hatten, miteinander eine zusammenhängende poröse Sekundärstruktur bilden. Dichte und Durchmesser sind der Konzentration des Wirkstoffes bzw. dem Durchmesser der Granulatteilchen direkt proportional.

Gegenstand der Erfindung ist daher ebenfalls eine Wirkstoffsekundärstruktur, welche sich aus der festen Dispersion nach selektiver Extraktion des Matrixmaterials mit wässrigem Medium ausgebildet hat.

Diese Sekundärstruktur, deren Durchmesser mit dem des Dispersionsgranulats vergleichbar ist, zeigt in Wasser eine verzögerte Auflösungsgeschwindigkeit. Sie kann durch intensive Ultraschallbehandlung teilweise in die Primärteilchen mit einem Durchmesser bis 5 Mikrometer zerlegt werden.

Wirkstoffteilchen, welche im Dispersionsgranulat einen Durchmesser bis zu 100 Mikrometer hatten, sind in dieser porösen Sekundärstruktur, für die die Teilchen bis 5 Mikrometer die Basis bilden, unverändert eingeschlossen.

Da die Wirkstoffprimärteilchen mit einem Durchmesser bis zu 5 Mikrometer, aber auch die zusätzlich eingeschlossenen Wirkstoffteilchen bis 100 Mikrometer bestimmt sind für den Retardeffekt beim Auflösen, sind sowohl die festen Dispersionen als auch die Wirkstoffsekundärstruktur daraus Gegenstand der Erfindung. Die Wirkstoffsekundärstruktur wurde gröszen- und oberflächenmäßig untersucht.

Sie ist mit spaltenförmigen Kanälen unregelmässig durchzogen.

Sie hat eine äussere und eine innere Oberfläche. Die Grösse und die Struktur der äusseren Oberfläche beeinflussen das Auflöseverhalten in, z.B. wässrigen, Medien. Die innere Oberfläche weist Poren auf in einem Grössenbereich unter 5 Mikrometer und Wirkstofffreigabe, indem die Mobilität des Lösungsmediums darin herabgesetzt ist. Die Grösse der Sekundärstruktur ist etwa die der Dispersionsgranulatteilchen, woraus sie gebildet worden sind. Nach Befreiung der Sekundärstruktur von noch anhaftendem Lösungsmedium, z.B. durch Trocknen, sind die spezifische Oberfläche und das Porenvolumen messbar.

Gegenstand der Erfindung ist eine Wirkstoffsekundärstruktur mit einem Durchmesser von vorzugsweise 50 bis 2000 Mikrometern, besonders zwischen 90 und 1000, vorzugsweise zwischen 125 und 500 Mikrometern und mit einer porösen Struktur, gekennzeichnet durch eine spezifische Oberfläche von 1 bis 15  $m^2/g$ , vorzugsweise von 2 bis 12  $m^2/g$ , gemessen nach der BET-Methode und durch ein Porenvolumen von 20 bis 95%, gemessen nach der Methode der Quecksilberporosimetrie.

Sowohl die festen Dispersionsgranulate als die Wirkstoffsekundärteilchen sind einsetzbar bei der Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen.

Gegenstand der Erfindung sind daher ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen aus den erwähnten festen Dispersionsgranulaten oder aus den Wirkstoffsekundärstrukturteilchen.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen aus den festen Dispersionsgranulaten können als progalenische Formen der pharmazeutischen Zusammensetzungen aus den Wirkstoffsekundärstrukturteilchen angesehen werden, da sie, wie ein "pro-drug", im Organismus in die wirksame Form umgesetzt werden.

Zur Herstellung der pharmazeutischen oralen Darreichungsform aus

der festen Dispersion kann das Granulat der festen Dispersion in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen, wie z.B. einem Füllstoff, z.B. Lactose, einem Fliessregulierungsmittel, z.B. Siliciumdioxid und einem Schmiermittel, z.B. Magnesiumstearat (s. die Beispiele 2,5,6 und 9) und eventuell noch mit einem Sprengmittel, z.B. quervernetztem Polyvinylpyrrolidon wie Crospovidone (s. Beispiele 2,3 5 und 6) oder Natriumcarboxymethylcellulose (s. Beispiel 9) vermischt und in die üblichen festen oralen Verabreichungsformen, wie Tabletten oder Kapseln gebracht werden.

Zur Herstellung von Tabletten kann das feste Dispersionsgranulat vorzugsweise z.B. mit direkttablettierbarer Lactose, Siliciumdioxid und Magnesiumstearat verarbeitet werden (s. Beispiele 4,5, 6 und 9).

Die Wirkstoffsekundärteilchen werden eher bei der Herstellung von Kapseln eingesetzt, da sie den Druck, welche bei der Tablettierung ausgeübt wird, weniger gut ertragen können.

Zur Herstellung von Kapseln können das feste Dispersionsgranulat oder die Wirkstoffsekundärstrukturteilchen vorzugsweise mit einem Placebogranulat, bestehend aus geeigneten Hilfsstoffen wie Lactose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon, vermischt und zusammen mit einem Gemisch aus Crospovidone, Siliciumdioxid und Magnesiumstearat in bekannter Weise verarbeitet werden (s. Beispiele 2 und 3). Das Sprengmittel dient dazu, den Kapselinhalt zu suspendieren.

Im allgemeinen sind pharmazeutische Darreichungsformen, besonders Kapseln und in geringerem Ausmass auch Tabletten bei der Magenpassage der Möglichkeit eines "drug burst" ausgesetzt, welche unterbunden werden kann durch Anbringen einer magensaftresistenten Beschichtung, was z.B. mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat als bekanntes Beschichtungsmittel ausgeführt wird (s. Beispiel 3, 5, 6 und 12). Wenn die Absorption des Wirkstoffes im oberen Teil des Darmtraktes stattfindet, wirkt sich diese Beschichtung darauf nicht störend aus. Dies ist z.B. bei Verwendung von Dihydropyridinen der Fall.

Tabletten brauchen dadurch, dass sie die Komponenten in komprimiertem Zustand enthalten, diesen Ueberzug etwas weniger. Dann wird aber in deren Zusammensetzung vorzugsweise auf ein Sprengmittel verzichtet (s. die Tablette des Beispiels 4, die kein quervernetztes Polyvinylpyrrolidon enthält).

Es wurde festgestellt, dass auch auf eine eventuelle magensaftresistente Beschichtung, ob es nun Kapseln oder Tabletten betrifft, verzichtet werden kann, wenn der festen Dispersion noch ein hydrophober Hilfsstoff, wie ein Fettsäureglycerinester zugesetzt wird (s. die Beispiele 8 und 9 und den Vergleichsversuch 4). Dieser Ester dämpft im Magen den "drug burst", wirkt sich im Darm jedoch nicht störend aus.

Eine solche feste Dispersion kann erhalten werden, indem man den pharmakologischen Wirkstoff bei erhöhter Temperatur in der Matrix löst und diese mit dem hydrophoben Stoff, wie dem Fettsäureglyzerinester so weit wie möglich emulgiert und das erhaltene Gemisch durch Abkühlen ersticken lässt.

Als Fettsäureglyzerinester werden besonders physiologisch verträgliche Ester, wie (C<sub>10-20</sub>)Fettsäure-, z.B. Palmitinsäure- und/oder Stearinsäureglyzerinester verwendet. Diese Ester können als Mono-, Di- und/oder Triester des Glyzerins vorliegen.

Die Menge des Fettes kann bis 60 Gewichts-%, bezogen auf das Totalgewicht der festen Dispersion, z.B. 5 bis 60 Gew.-%, betragen, ist jedoch vorzugsweise höchstens 15 bis 25%, wie 20%. Die erfundungsgemäßen Zusammensetzungen zur kontrollierten Freigabe können verwendet werden, um sehr verschiedene praktisch wasserunlösliche Wirkstoffklassen darreichen zu können. Sie können für die bekannten Indikationen der betreffenden Wirkstoffe angewendet werden. Die Wirkstoffmengen hängen von verschiedenen Faktoren ab, z.B. vom zu behandelnden Zustand, von der gewünschten Zeitdauer, der Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes. Die Menge des benötigten Wirkstoffes und die Freigabegeschwindigkeit können anhand von in vivo-Techniken bestimmt werden, indem die Menge des Wirkstoffes im Blut gemessen wird.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Verbindungen A und B werden für die gleichen Zwecke eingesetzt, wie im europäischen Patent 150, bzw. im Britischen Patent 2037766 beschrieben.

Für die antihypertensive Verwendung wird z.B. bis 250 mg, vorzugsweise 200 mg, bis etwa 50 bis 100 mg der Verbindung A und bis 50 mg, vorzugsweise bis 25 mg, wie etwa 10 bis 20 mg der Verbindung B pro Tag eingesetzt.

Gegenstand der Erfindung ist besonders eine pharmazeutische Zusammensetzung für Blutplasmaspiegel von 2 bis 8 ng der Verbindung A/ml während mindestens 22 Stunden, falls sie 50 mg dieses Wirkstoffes enthält. Basis für diese Feststellung bilden die Blutplasmakurven 1, 3, 4, 5 und 6 bis 13 in Fig. 1 bis 4.

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls eine pharmazeutische Zusammensetzung für Blutplasmaspiegel von 1 bis 2,5 ng der Verbindung B/ml während mindestens 22 Stunden, falls sie 10 mg dieses Wirkstoffes enthält.

Der Basis für diese Feststellung sind die Blutplasmakurven 23 und 26 in Fig. 7 und 8.

Die Plasmaspiegel der Verbindung A für die Kurven 1 bis 13 in Fig.1 bis 4 (Konzentrationen vs. Zeit) wurden gaschromatographisch bestimmt.

Dazu wurden eine mit Natriumhydroxid alkalinierte (pH : 13) Blutplasmaprobe (1 ml) mit Toluol extrahiert, der Toluol im Extrakt verdunstet und der Rückstand in 0,5 ml Toluol gelöst. 2 Mikroliter dieser Flüssigkeit wurden bei 300°C in einer OV 17 Säule (6% auf Gaschrom Q 100-120 mesh) getrennt, wobei ein Argon-Methan-Gasgemisch (95:5) als Trägergas (Geschwindigkeit 60 ml/min) verwendet wurde. Der Nachweis erfolgte mit einem Electron Capture Detector: Die Retentions-Zeit der Verbindung A liegt bei 3,1 min. Die Berechnung der Konzentration der Verbindung erfolgte durch Höhenmessung im Vergleich zu einem internen Standard. Die Nachweisgrenze liegt bei 0,5 ng des Wirkstoffes pro ml Plasma.

Die in vitro Auflösungsgeschwindigkeit der Verbindung A für die beiliegenden Kurven 14 bis 22 und der Verbindung C im Beispiel 13 und des Nifedipins im Beispiel 14 (aufgelöste Mengen in Prozenten vs. Zeit) wurde nach der Rotating- Paddle-Methode (USP XX) mit 50 UpM in 1000 ml Lösungsmittel bei 37° C durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde für Verbindung A und für das Nifedipin 0,1 n HCl verwendet. Verbindung C wurde in einer wässrigen Pufferlösung geprüft.

Nach 2 Stunden wurde ein pH-Wechsel vorgenommen durch Zugabe einer Pufferlösung von pH 6,8, die zur Löslichkeitsverbesserung des Wirkstoffes ein Tensid enthielt.

Je 20 Mikroliter einer filtrierten Prüflösung der Verbindung und einer Referenzlösung wurden nach chromatographischer Trennung auf einer Säule von 10 cm Länge und 4,6 mm Durchmesser mit der Substanz RP 18;5 Mikrometer als stationäre Phasen und mit Methanol/

wasser 85:15 (v/v) als mobile Phasen mit 2,0 ml Fluss und unter einem Druck von 150 bar bei Raumtemperatur im UV-Bereich bei 326 nm gemessen.

Die Berechnung der Wirkstoffkonzentrationen erfolgte durch Vergleich der Oberflächen.

Die Wirkstoffplasmaspiegel der Verbindung B für die beiliegenden Kurven 23 bis 26 in Fig. 7 und 8 wurden gaschromatographisch bestimmt.

Dazu wurde eine mit Natriumhydroxid alkalinierte (pH = 13) Blutplasmaprobe (2 ml) mit Toluol extrahiert, der Toluol im Extrakt verdunstet und der Rückstand in 25 Mikroliter Toluol gelöst.

2 Mikroliter dieser Flüssigkeit wurden bei 300°C in einer UV 1701 Kapillarsäule (0,3 mm interner Durchmesser x 25 m Länge) getrennt, wobei Helium als Trägergas (Druck am Säuleneingang 0,7 atü) verwendet wurde.

Der Nachweis erfolgte mit einem Electron Capture Detector bei 300°C mit einem Argon-Methan-Gasgemisch (90:10; Gasgeschwindigkeit 30 ml/min) als Zusatzgas. Die Retentionszeit der Verbindung B liegt bei 11,5 Min.

Die Berechnung der Konzentration der Verbindung B erfolgte durch Höhenmessungen im Vergleich zu einem internen Standard. Die Nachweisgrenze liegt bei 50 pg des Wirkstoffes pro ml Plasma.

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-ethoxy-carbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridincarbonsäureethylester (Verbindung A)

Beispiel 1:

Herstellung der festen Dispersion:

4 Gewichtsteile Polyethylenglykol 6000 werden bei 55-63° geschmolzen und unter Rühren auf etwa 85°C erhitzt. Dann wird 1 Gewichtsteil 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-ethoxy-carbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridincarbonsäureethylester zugegeben und unter Rühren bei gleichbleibender Temperatur vollständig gelöst. Dann wird die Lösung schnell abgekühlt durch Ausgiessen auf Metallblech, wobei sie in einer Schichtdicke von etwa 2 mm erstarrt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird die erstarrte Schicht vom Blech abgelöst, grob zerkleinert und dann stufenweise durch Siebe abnehmender Durchmesser (2,5; 1,0 und 0,5 mm) geführt oder in einer Hammermühle zerkleinert, so dass ein für die Herstellung einer Tablettier- oder Kapselmischung brauchbares Granulat entsteht.

Beispiel 2:

<u>Hartgelatinkapsel</u>		Mengen in mg
Komponenten:		
1.	Verbindung A-Polyethylenglykol 6000-Granulat (20%-ig) hergestellt gemäss Beispiel 1)	250,0
2.	Placebogranulat aus	
	Lactose	83 Teile
	Maisstärke	10 Teile
	Polyvinylpyrrolidon	6 Teile
3.	Vernetztes Polyvinylpyrrolidon	41,0
4.	Siliciumdioxid	6,0
5.	Magnesiumstearat	1,5
		<u>1,5</u>
		300,0

Die beiden Granulate 1 und 2 werden gemischt. Die Komponenten 3 bis 5 werden ebenfalls gemischt, wonach das Gemisch aus 1 und 2 mit dem Gemisch aus 3 bis 5 gemischt und in Gelatinkapseln geeigneter Grösse abgefüllt wird.

Beispiel 3:

Die Hartgelatinkapsel des Beispiels 2 wird in an sich bekannter Weise z.B. in einer Wurster Kolonne, magensaftresistent überzogen mit einem Gemisch aus

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	33,3 mg
und	
Diethylphthalate	3,3 mg

Beispiel 4:

<u>Tabletten</u>		
Komponenten:		Mengen in mg
1. Verbindung A-Polyethylenglykol 6000-Granulat (20%-ig)(hergestellt gemäss Beispiel 1)		250,0
2. Lactose, wasserfrei		188,5
3. Siliciumdioxid		2,5
4. Magnesiumstearat		<u>9,0</u>
		450,0

Die Komponenten 1 bis 4 werden kurz vorgemischt, das Gemisch gesiebt (Maschenweite 630  $\mu\text{m}$ ), nochmals gemischt und in bekannter Weise tablettiert.

Beispiel 5:

<u>Tablette</u>	Mengen in mg
Komponenten:	
1. Verbindung A-Polyethylenglykol 6000-Granulat (20%-ig)(hergestellt gemäss Beispiel 1)	250,00
2. Lactose, wasserfrei	177,25
3. vernetztes Polyvinylpyrrolidon	11,25
4. Siliciumdioxid	2,50
5. Magnesiumstearat	9,00

Die Komponenten 1 bis 5 werden vermischt und tablettiert, wie im Beispiel 4 beschrieben.

Die Tablette wird, wie im Beispiel 3 beschrieben magensaftresistent überzogen mit einem Gemisch aus	50,00
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat 91 Gew-%	
und	
Diethylphthalat 9 Gew-%	500,00

ORIGINAL

Beispiel 6

In analoger Weise wie im Beispiel 1 beschrieben, wird bei erhöhter Temperatur von 125°C eine 40%ige Dispersion von Verbindung A in Polyethylenglykol 6000 hergestellt.

Das Dispersionsgranulat wird nun analog wie im Beispiel 5 beschrieben, zu Tabletten mit 50 bzw. 100 mg Wirkstoff verarbeitet:

Tabletten

Komponenten:	Mengen in mg	
1. Verbindung A - Polyethylenglykol 6000		
Granulat (40%ig)	125,0	250,0
2. Lactose, wasserfrei	65,0	130,0
3. Vernetztes Polyvinylpyrrolidon	5,0	10,0
4. Siliciumoxid	1,0	2,0
5. Magnesiumstearat	4,0	8,0
Magensaftresistenter Ueberzug*	20,0	40,0
	220,0	440,0

* Der Ueberzug besteht aus	
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	93 Gew.-%
Titandioxid	3,5 Gew.-%
Eisenoxid, gelb	3,5 Gew.-%

Die Beschichtung wird in bekannter Weise in einer Wurster Kolonne aufgebracht.

ORIGINAL UNCORRECTED

Vergleichsversuch 1:

Eine übliche überzugslose Hartgelatin-Kapsel mit einem Granulat der Komponenten 1 bis 5 und einer äusseren Phase aus einem Gemisch der Komponenten 6 bis 9

	Mengen in mg
1. Verbindung A	50,0
2. Lactose	216,0
3. vernetztes Polyvinylpyrrolidon	6,0
4. Polyoxyethylen-polyoxypropylenpolymer	10,0
5. Polyvinylpyrrolidon	7,5
6. vernetztes Polyvinylpyrrolidon	5,5
7. Polyethylenglykol 6000 (Lösungsvermittler)	10,0
8. Maisstärke	52,0
9. Magnesiumstearat	<u>3,0</u>
	360,0

wurde verglichen mit der magensaftresistenten retardierten Kapsel des Beispiels 3 und mit der überzugslosen retardierten Kapsel des Beispiels 2.

In 8 gesunden männlichen Probanden im Alter von 19 bis 40 Jahren, nüchtern während des Einnahmemoments, ergaben die magensaftresistenten retardierten Kapseln des Beispiels 3 nahezu konstante Blutplasmaspiegel der Verbindung A (etwa 5 ng/ml), ab 3 Stunden und bis 28 Stunden nach Einnahme (Kurve 1 in Fig.1). Die überzugslosen üblichen Hartgelatinkapseln ergaben in den gleichen Probanden das

übliche Bild der Kurve 2, wobei die Freisetzung grösstenteils innerhalb 6 Stunden stattfindet. Die Oberflächen unter beiden Kurven 1 und 2 sind etwa gleich gross:  $AUC_0^\infty$  \* = 210 bzw. 196,2

ng.ml<sup>-1</sup>.St<sup>-1</sup>, was auf eine gegenüber der üblichen Darreichungsform nicht benachteiligte Bioverfügbarkeit hindeutet.

In einer zweiten Versuchsanordnung wurde die retardierte Kapsel des Beispiels 2 ohne magensaftresistenten Ueberzug an 8 gesunden männlichen Probanden verabreicht, 4 der Probanden hatten auch am Versuch mit der magensaftresistenten retardierten Kapsel teilgenommen. Im Vergleich zur üblichen Kapsel (Kurve 2) kann auch hier ein bestimmter Retardeffekt gezeigt werden (Kurve 3 in Fig.1). Jedoch weist die retardierte Kapsel des Beispiels 2 ohne Ueberzug (Kurve 3) eine Neigung zum "drug burst" auf.

Aus beiden Versuchsanordnungen kann nun festgestellt werden, dass die Kombination des neuen festen Dispersionsgranulats mit magensaftresistentem Ueberzug einen ausgezeichneten kontrollierten Freigabeeffekt hat.

Die retardierten Kapseln der Beispiele 2 und 3, besonders die magensaftresistenten des Beispiels 3, machen eine einmalige Einnahme pro Tag möglich, während von den üblichen Kapseln 2 bis 3 Stück pro Tag über regelmässige Zeitabstände eingenommen werden müssen.

\*  $AUC_0^\infty$  = Area Under the Curve / extrapoliert auf  $\infty$ )

Vergleichsversuch 2:

Die übliche überzugslose Hartgelatin-Kapsel des Vergleichsversuchs 1 wurde nochmals verglichen und zwar nun mit einer magensaftresistenten retardierten Tablette, wie beschrieben im Beispiel 5, in einer neuen Gruppe von 8 gesunden männlichen Probanden.

Die magensaftresistente retardierte Tablette des Beispiels 5 ergab die mittlere Blutplasmaspiegelkurve 4 in Fig. 2 und die übliche Kapsel des Vergleichsversuches 1 ergab ein entsprechendes Resultat wie in der Kurve 2 dargestellt. Die magensaftresistente retardierte Tablette des Beispiels 5 ergab nahezu konstante Blutspiegelwerte von Verbindung A (etwa 6 bis 7 ng/ml), ab 5 Stunden und bis 32 Stunden nach Einnahme (Kurve 4).

Auch in diesem Vergleichsversuch konnte kein Verlust in der relativen Bioverfügbarkeit festgestellt werden und reicht eine einmalige Einnahme pro Tag, was mit der üblichen Kapsel nicht der Fall ist.

Vergleichsversuch 3

In einem weiteren Versuch mit 8 gesunden männlichen Probanden wurde die übliche überzugslose Kapsel, beschrieben im Vergleichsversuch 1, in einer Doppelblind-Zufallsanordnung verglichen mit drei zusätzlichen Formulierungen, von denen eine die magensaftresistente retardierte Tablette des Beispiels 6 mit einer 40%igen Dispersion von Verbindung A in Polyethylenglykol 6000 war.

In diesem Versuch wurden alle Formulierungen den Probanden in nüchternem Zustand mit 150 ml Wasser dargereicht.

Nach 2.5 Stunden wurde dann ein Frühstück eingenommen.

Die magensaftresistente retardierte Tablette des Beispiels 6 er-  
gab die mittlere Blutplasmaspiegelkurve 5 in Fig. 3, bis 72  
Stunden gemessen.

Von 7 bis 36 Stunden nach Einnahme wurden Konzentrationen  
zwischen 3 und 5 ng/ml und bis 29 Stunden wurde eine Absorption  
des Wirkstoffes festgestellt.

Im Vergleich zu der üblichen Kapsel war die relative Bioverfüg-  
barkeit der retardierten Tablette 88% mit einer Standardabwei-  
chung von 36%, was keine signifikante Verminderung der Bioverfüg-  
barkeit bedeutet.

Eine bemerkenswerte Erscheinung des pharmakokinetischen Verhal-  
tens der retardierten Tablette des Beispiels 6 ist die relativ  
geringe Variabilität der individuellen Blutspiegelwerte bei den  
verschiedenen Probanden (Kurven 6 bis 13)

In allen Fällen blieben die Blutspiegelwerte zwischen 2 und 8  
ng/ml, ohne signifikante "drug bursts"

Ausserdem verursachte der magensaftresistente Ueberzug eine stark  
reproduzierbare Verzögerungsperiode vor dem Anfang der Absorp-  
tionsphase (2,6 Stunden), wenn die Probanden die Tabletten vor  
dem Frühstück einnahmen.

Diese Resultate zeigen, dass die magensaftresistente Tablette mit  
der 40%igen Dispersion der Verbindung A eine ausgezeichnete Form  
darstellen für Dosierungen von 50 mg und höher (z.B. 100 mg) der  
Verbindung A.

4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridincarbonsäureisopropylester (Verbindung B)

Beispiel 7:

Herstellung der festen Dispersion und des Dispersionsgranulats:

6 Gewichtsteile Polyethylenglykol 6000 werden mit 2 Gewichtsteilen eines handelsüblichen Gemisches von Mono-, Di- und Triestern der Palmitin- und Stearinsäure mit Glyzerin (Precirol\*) und mit 2 Gewichtsteilen 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridincarbonsäureisopropylester vermischt, bei 75-85°C geschmolzen und unter intensivem Rühren bei gleichbleibender Temperatur von 70°C so weit wie möglich gelöst. Dann wird das Gemisch schnell auf etwa Raumtemperatur durch Ausgiessen auf vorgekühltes Metallblech abgekühlt und während 3 Stunden bei 4°C aufbewahrt, wobei es in einer Schichtdicke von etwa 4 mm erstarrt. Die erstarrte Schicht wird grob zerkleinert und dann zweimal durch eine Hammermühle (Typ Fitzpatrick, USA) gegeben, so dass ein für die Herstellung einer Tablettier- oder Kapselmischung brauchbares Granulat entsteht. Characteristische Korngrösse der RRS-B-Verteilung =  $x' =$  ca. 320 Mikrometer  $n =$  ca. 3 (reciprokes Mass für die Breite der Verteilung) (H.Sucker, c.s. Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, Seite 110).

(\* Marke von Gattefosse)

Beispiel 8:

<u>Tablette</u>		Mengen in mg
Komponenten:		
1. Verbindung B-Polyethylenglykol 6000-Fettsäureglyzerinestergemisch-Granulat (gemäss Beispiel 7)	50,0	
2. Lactose, wasserfrei	68,8	
3. Magnesiumstearat	<u>1,2</u>	
	120,0	

Die Komponenten 1 und 2 werden kurz vorgemischt (5 Min.), das Gemisch gesiebt (Maschenweite 800 Mikrometer), nochmals gemischt (10 Min.), mit Komponente 3 vermischt (5 Min.) und in bekannter Weise auf einer Rundläufermaschine tablettiert.

Tabletten: 7 mm Durchmesser, Druckfestigkeit: 46 Newton.

Beispiel 9:

<u>Tablette</u>		Mengen in mg
Komponenten:		
1. Verbindung B-Polyethylenglykol 6000-Fettsäureglyzerinestergemisch-Granulat (gemäss Beispiel 7)	50,0	
2. Lactose, wasserfrei	61,42	
3. Siliciumdioxid	0,23	
4. Natriumcarboxymethylcellulose	2,20	
5. Magnesiumstearat	<u>1,15</u>	
	115,00	

Die Komponenten 1,2 und 4 werden kurz vorgemischt (5 Min.), das Gemisch gesiebt (Maschenweite 800 Mikrometer) und nochmals gemischt (10 Min.).

Die Komponenten 3 und 5 werden mit einem Teil der Mischung aus 1,2 und 4 manuell kurz vorgemischt, durch ein Sieb gesiebt (800 Mikrometer) und mit dem Rest der Mischung aus 1,2 und 4 gemischt (5 Min.).

Vergleichsversuch 4:

Eine übliche überzugslose Hartgelatin-Kapsel mit einem Gemisch der Komponenten 1 bis 6

Mengen in mg

1. Verbindung B	10,0
2. Lactose (Füllstoff)	167,0
3. Natriumlaurylsulfat (Lösungsvermittler)	5,5
4. Siliciumdioxid (Aerosil) (Fliessregulierungsmittel)	1,5
5. Maisstärke (Sprengmittel)	128,0
6. Polyethylenglykol 6000 (Lösungsvermittler)	<u>8,0</u> 320,0

wurde verglichen mit der Retard-Tablette des Beispiels 8.

ORIGINAL INSPECTED

An 8 gesunden männlichen Probanden im Alter von 19 bis 40 Jahren, nüchtern während des Verabreichungsmomentes, ergaben die retardierten Tabletten des Beispiels 8 nahezu konstante Blutplasmaspiegel vom Wirkstoff (zwischen 2,3 und 1 ng/ml und im Durchschnitt zwischen 1,5 und 1 ng/ml), ab 2 Stunden und bis 24 Stunden nach der Einnahme (Kurve 23 in Fig. 7). Die nicht retardierten üblichen Hartgelatinkapseln ergaben in den gleichen Probanden das übliche Bild der Kurve 24, wobei die Freisetzung grössten- teils innerhalb etwa 6 Stunden stattfindet. Die Oberflächen unter beiden Kurven 23 und 24 sind etwa gleich gross: Die  $AUC^{28}$  der 0

Kurve 23 beträgt 96,2% der  $AUC^{28}$  der Kurve 24, was auf eine 0

gegenüber der üblichen Verabreichungsform nicht benachteiligte Bioverfügbarkeit hindeutet.

Die Retardtablette des Beispiels 8 ergab, verglichen mit der überzugslosen üblichen Hartgelatin-Kapsel, einen kaum nachweisbaren "drug burst".

Sie macht eine einmalige Darreichung pro Tag möglich, während von der üblichen Kapsel 2 bis 3 Stück pro Tag über regelmässige Zeitabstände eingenommen werden müssen.

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 10:

Herstellung der festen Dispersion und des Dispersionsgranulates

40 Gewichtsteile Polyethylenglykol 6000 werden bei 125°C geschmolzen, wonach 10 Gewichtsteile 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridincarbonsäureisopropylester (Verbindung B) bei 125°C in der Schmelze gelöst werden.

Dann wird das Gemisch schnell auf etwa Raumtemperatur durch Ausgiessen auf vorgekühltes Metallblech abgekühlt und über Nacht aufbewahrt. Die erstarrte Schicht wird grob zerkleinert und dann durch eine Hammermühle (Typ Fitzpatrick, USA) gegeben, so dass ein für die Herstellung einer Tablettier- oder Kapselmischung brauchbares Granulat entsteht.

Beispiel 11:

Tablette

Komponenten:

Mengen in mg

1.	Verbindung B-Polyethylenglykol 6000-Granulat (20%-ig; hergestellt gemäss Beispiel 10)	50,0
2.	Lactose, wasserfrei	63,85
3.	Magnesiumstearat	<u>1,15</u>
		115,0

ORIGINAL UNEDITED

Die Tablette wird in analoger Weise wie im Beispiel 8 beschrieben, hergestellt. (Maschenweite Sieb = 1250 Mikrometer).

Tabletten: 7 mm Durchmesser; Druckfestigkeit 40 N.

Beispiel 12:

Die Tablette des Beispiels 11 wird in an sich bekannter Weise, z.B. in einer Wurster Kolonne, magensaftresistent überzogen mit einem Gemisch aus

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	13,8 mg
Eisenoxidpigment rot	0,6 mg
Titandioxid	<u>0,6 mg</u>
	15,0 mg

Vergleichsversuch 5

Zwei übliche nicht retardierte Hartgelatinkapseln mit einem Gemisch der Komponenten:

	Mengen in mg
1. Verbindung B	5.0
2. Lactose	172.0
3. Natriumlaurylsulphat	5.5
4. Siliciumdioxid	1.5
5. Maisstärke	128.0
6. Polyethylenglykol 6000	<u>8.0</u>
	320.0

wurden verglichen mit der magensaftresistenten Retardtablette des Beispiels 12.

Der Vergleich fand statt, wie beschrieben im Vergleichsversuch 4, nur war die Zahl der Probanden auf 11 erhöht. Die beiden nicht retardierten üblichen Hartgelatinkapseln ergaben zusammen das übliche Bild der Kurve 25 in Fig. 8, wobei die Freisetzung des Wirkstoffes grösstenteils innerhalb 10 Stunden stattfindet. Die magensaftresistente Tablette des Beispiels 12 verursachte einen mittleren Blutplasmaspiegelwert von Wirkstoff zwischen 2.5 und 0.8 ng/ml (Kurve 26) ab 3 Stunden und bis 28 Stunden nach Einnahme mit einer nicht benachteiligten Bioverfügbarkeit gegenüber der üblichen Kapsel.

Die retardierte magensaftresistente Tablette des Beispiels 12 macht eine einmalige Einnahme pro Tag möglich, während die üblichen Kapseln 2 bis 3 mal pro Tag über regelmässige Zeitabstände eingenommen werden müssen.

(-)-(S)-4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-1,2,6 trimethyl-3-pyridincarbon-säureisopropylester (Verbindung C)

Beispiel 13

In analoger Weise wie in den Beispielen 1 und 7 wurden eine 20, 30, 40 und 50%ige Dispersion von der Verbindung C in Polyethylen-glykol 6000 hergestellt.

Von den erhaltenen Dispersionsgranulaten mit 10 mg der Verbindung C wurden die Auflösungsgeschwindigkeiten in wässrigem Medium gemäss der erwähnten Rotating-Paddle-Methode (USP XX) gemessen.

Zeit (in Stunden)	Dispersionsgranulat			
	20%-ig	30%-ig	40%-ig	50%-ig
0	0%	0%	0%	0%
2	100	86	54	27
3		88	60	33
4		88	63	38
5		89	68	44
6		90	72	48

NifedipinBeispiel 14

In analoger Weise wie in den Beispielen 1 und 7 wurden eine 20%-ige und eine 40%-ige Dispersion von Nifedipin in Polyethylen-glykol 6000 hergestellt. Von den erhaltenen Dispersionsgranulaten mit 50 mg Nifedipin wurden die Auflösungsgeschwindigkeiten in wässrigem Medium gemäss der erwähnten Rotating-Paddle-Methode (USP XX) gemessen.

<u>Zeit (in Stunden)</u>	<u>Dispersionsgranulat</u>	
	<u>20%-ig</u>	<u>40%-ig</u>
0	0%	0%
2	5	0
3	29	11
4	56	20
5	77	31
6	90	41
7	96	46
8	97	51
12	98	63
16	99	72
20	101	79

44.  
- Leerseite -

Nummer: 35 20 184  
Int. Cl.4: A 61 K 9/10  
Anmeldestag: 5. Juni 1985  
Offenlegungstag: 19. Dezember 1985

51

- 1 -

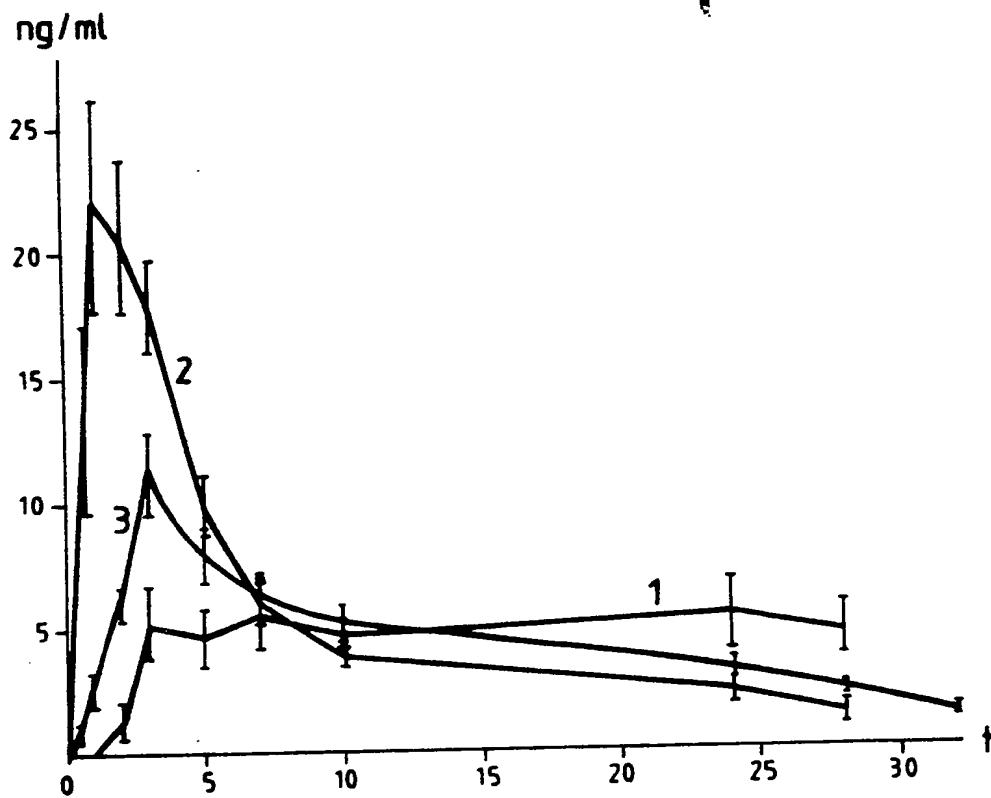


FIG. 1

- 45 -

3520184

- 2 -

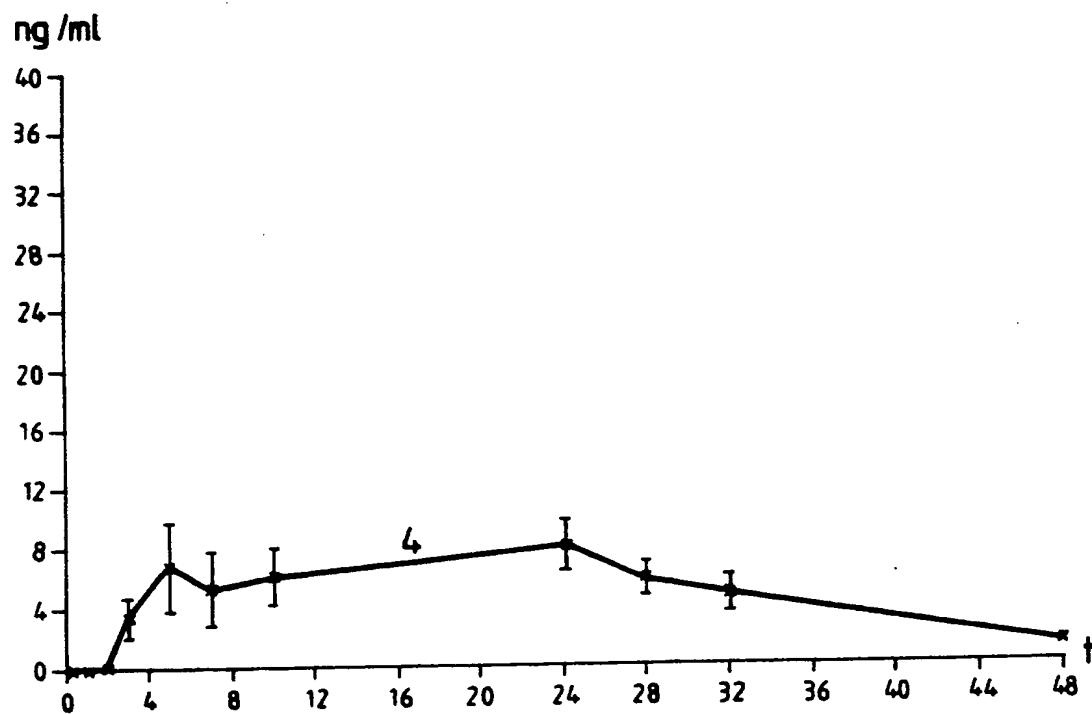


FIG. 2

46.

3520184

- 3 -

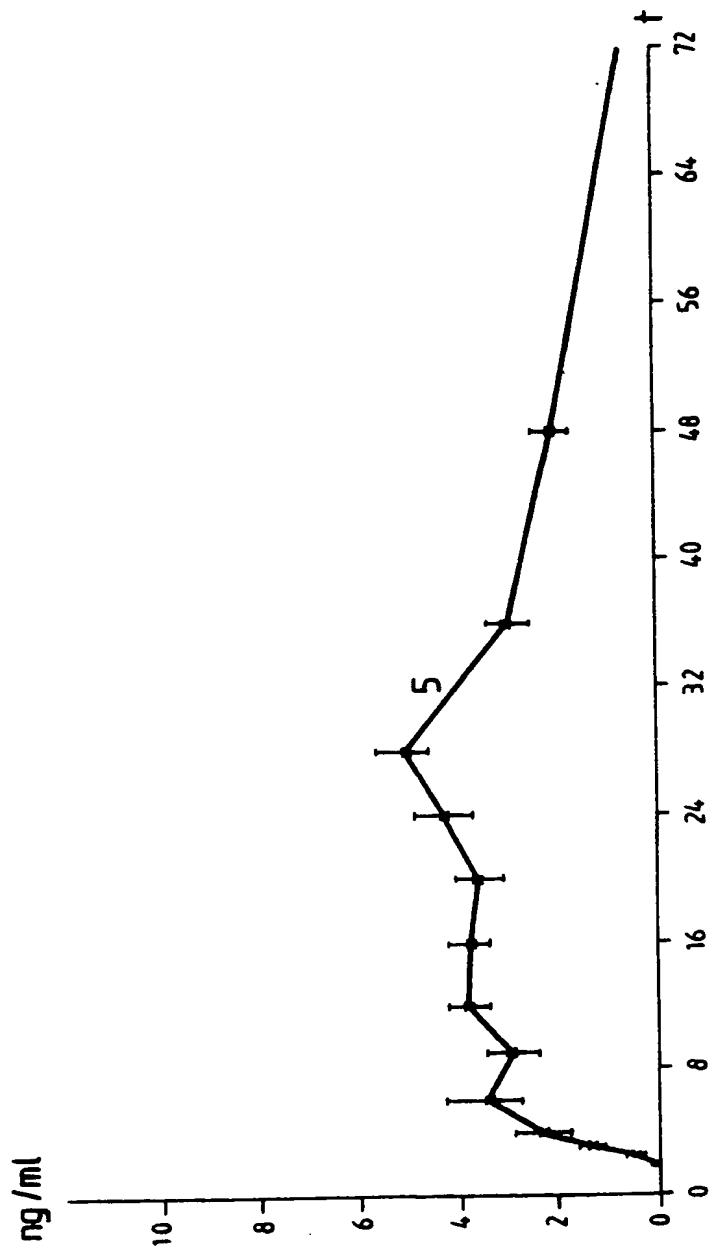


FIG. 3

-47-

3520184

-4-

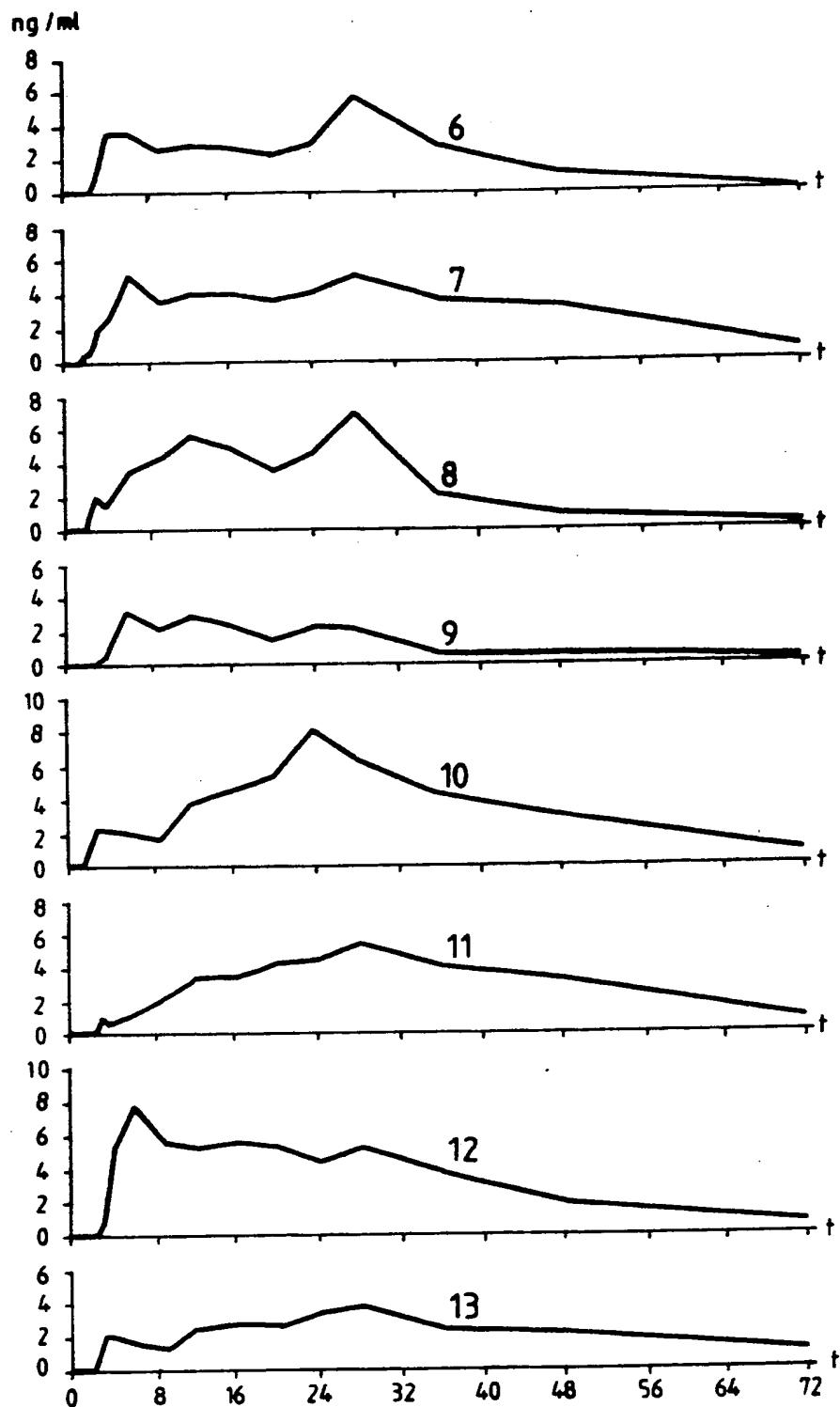


FIG. 4

- 5 -

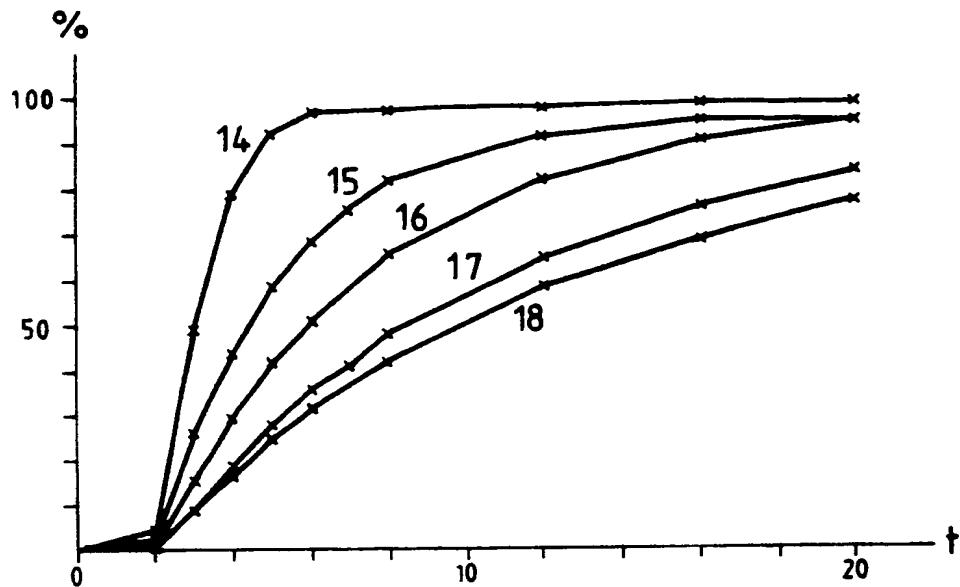


FIG. 5

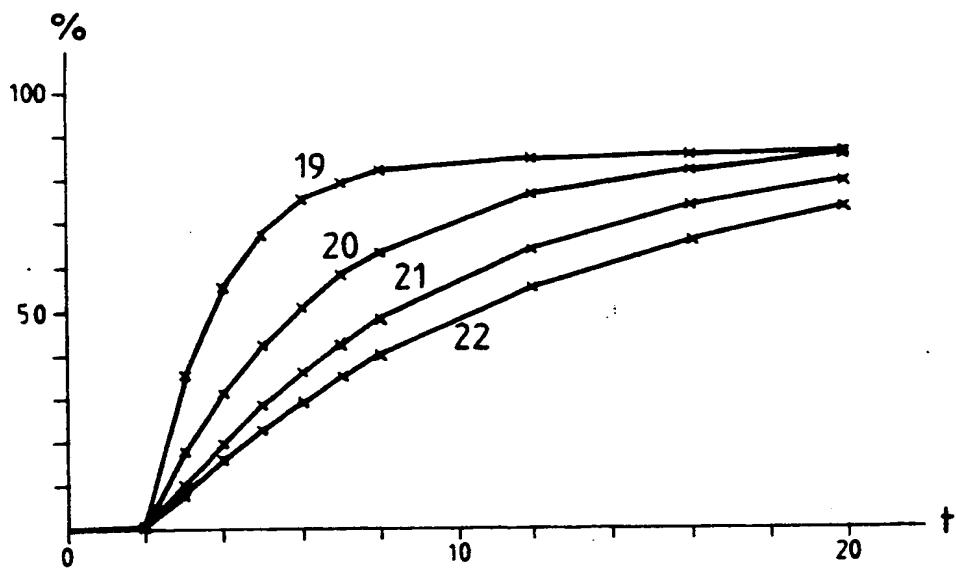


FIG. 6

- 6 -

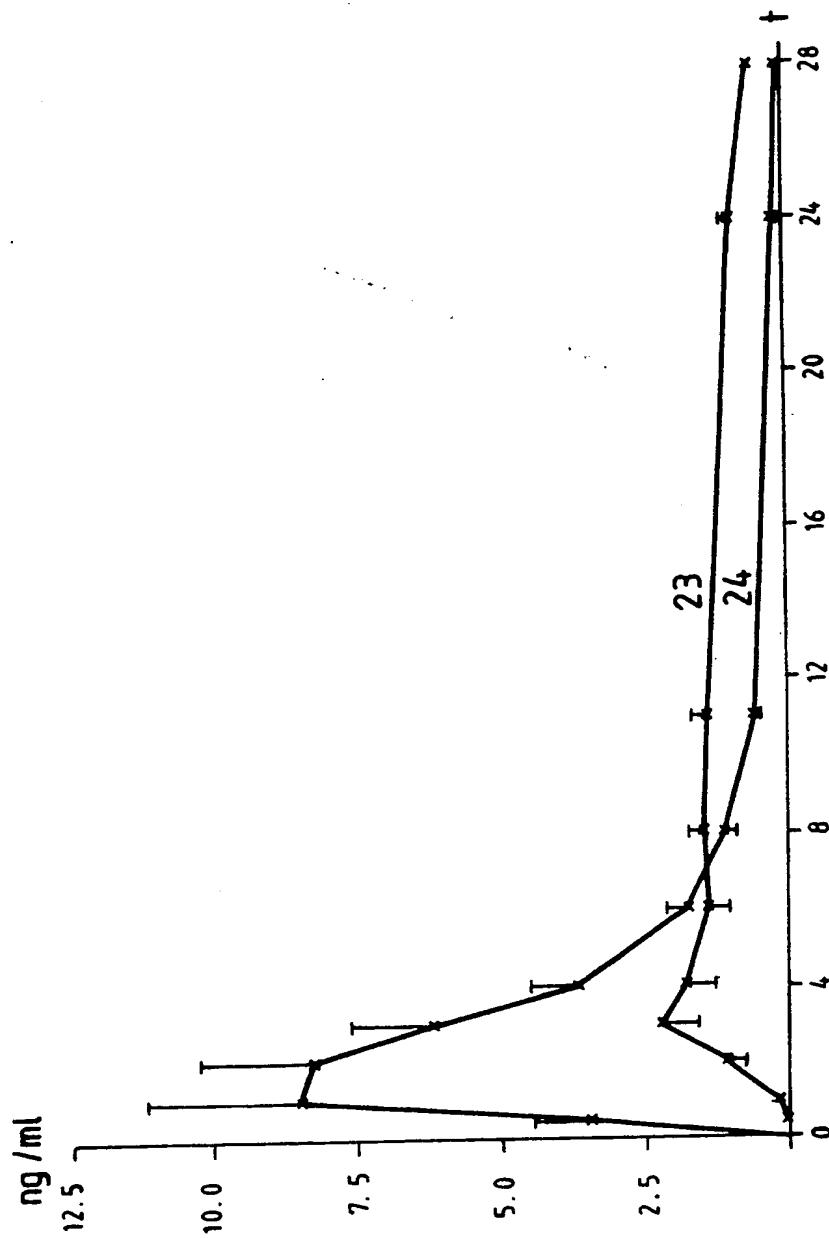


FIG. 7

- 7 -

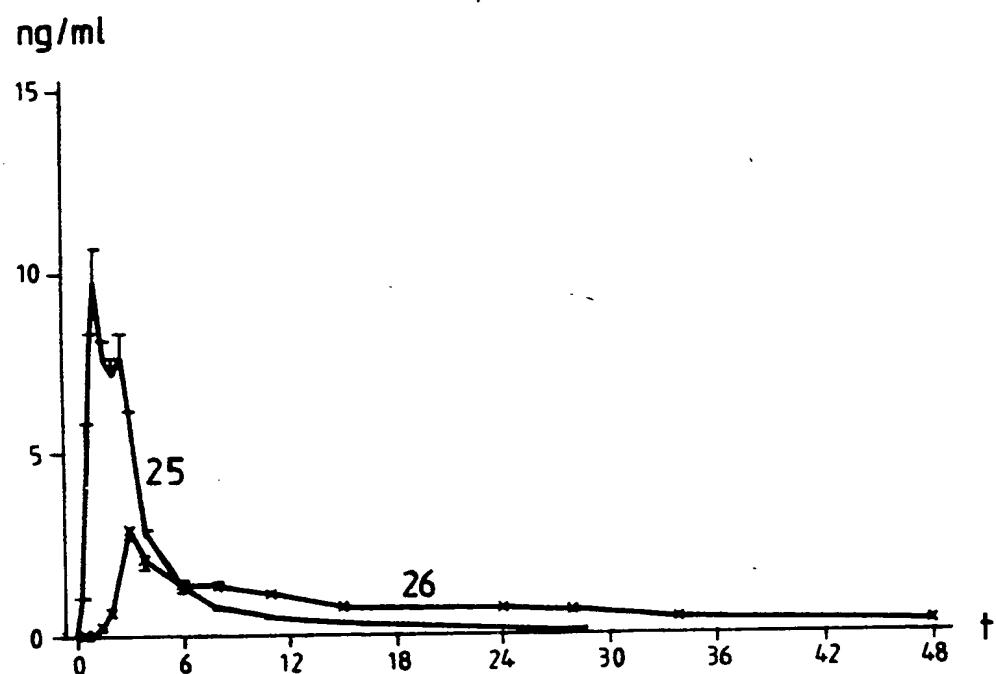


FIG. 8